

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL CENTRAL NORTE
PETROLEOS MEXICANOS



**EFICACIA DEL ZOLMITRIPTAN COMO TRATAMIENTO DE
CRISIS DE MIGRAÑA**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. IVETTE BUENDIA ROLDAN

ASESORES DE TESIS:

DRA. LAURA CRUZ ISLAS

DR. MIGUEL ANGEL LABASTIDA BAUTISTA

DR. LUÍS JAVIER CASTRO D'FRANCHIS

DR. FERNANDO ROGELIO ESPINOSA LOPEZ

DR. ROBERTO LONDAIZ GOMEZ

MEXICO, DF

2005

m347983



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

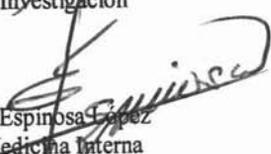
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

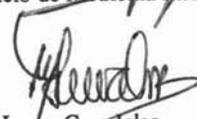
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

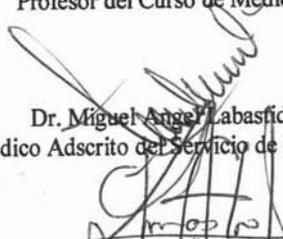
Vo. Bó.

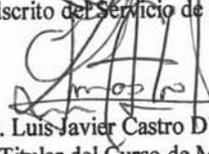

Dr. Jaime Eloy Esteban Vaz
Director

Dr. Roberto Landaiz Gómez
Jefe de Enseñanza e Investigación


Dr. Fernando Rogelio Espinosa Lopez
Jefe de Servicio de Medicina Interna


Dra. Laura Cruz Islas
Profesor del Curso de Medicina Interna


Dr. Miguel Angel Labastida Bautista
Medico Adscrito del Servicio de Medicina Interna

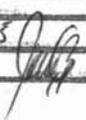

Dr. Luis Javier Castro D'Franchis
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Ivette Brenda Roldán

FECHA: 21/09/05

FIRMA: 



DEDICATORIA

A mis padres por creer y apoyarme en todo momento, por las desmañanadas y por entender cuando el sueño vencía, por compartir el sueño de lograr una meta más juntos.

A mi Dios por permitirme estar en la residencia en el hospital que deseaba, conocer a tantas personas que me ayudaron y a quienes lo hicieron de una manera un poco más difícil y permitirme crecer en muchos aspectos de la vida.

A mi consen Fer por ser una de las principales experiencias que me llevo para toda la vida de esta etapa, ponerme a prueba y creer que si podía.

El tiempo vuela
como las naves, como las nubes, como las
sombras, nadie lo puede detener. Hoy
empiezo... mañana termino.

Dr. Mariano Ramirez Degollado

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Espinosa por haberme permitido cursar la residencia en su servicio, por las palabras de alerta en momentos precisos y por levantar los ánimos cuando era necesario, por permitirme tenerlo como jefe y aprender tantas cosas de él.

A cada uno de los Doctores que me enseñaron como ser un internista y me dejaron conocer conductas que son dignas de repetirse: Dra. Vicenta Galvan, Dr. Miguel Mendiola, Dr. Miguel Labastida, Dr. Luis Castro, Dra. Laura Cruz, Dr. Eduardo Ruiz, Dr. Carlos A. Pichardo.

A cada uno de mis residentes con quien compartí momentos de felicidad, de frustración, de dolor, de alegría y de amistad: Emilio, Ixchel, Karen, Ivan, Paco, Ricardo, German, Lety, Imelda, Suyen, Jorge, Sandra, César, Toño, Julio César, Marce; Vic, Celi y Oscar: gracias por hacer emocionante desde el momento de su llegada, el verlos poner su primer cateter hasta cuando los veo estar listos para llegar a la recta final siendo como lo esperabamos y por la amistad y consejos compartidos. Fernando, Karina y José por haber hecho una parte de mí a imagen y semejanza de ustedes, Meche y Jorge por su apoyo incondicional, Piacho, Angie y Alfonso.

A mis manis, manis Ismael y Victor con quienes compartí sobre todo la amistad y el lazo de unión desde el primer hasta el ultimo día de nuestra estancia juntos.

A mis enfermeras, asistentes y resto del personal que hicieron más fácil la estancia: Aidis, Lety, Ana Bertha, Guille, Liz, Marina, Clemen, Mago, Rosita, Marilú, Lechu, Paty.

A mi familia, en especial a mis papis, por entender y aprender a convivir con un muerto fresco, por tantas mandadas a dormir, por creer y confiar.

A Fer por ser y estar, por ayudarme a vivir mucho mejor la vida.

INDICE

	Pag.
1.- Introducción	2
2.- Marco Teórico	3
3.- Justificación	12
4- Objetivos	14
5.- Diseño	14
6.- Metodología	16
7.- Resultados	18
8.- Discusión	27
9.- Conclusiones	29
10.- Bibliografía	30
11.- Anexos	33

INTRODUCCION

La migraña es la forma más importante de cefalea tanto por frecuencia como por severidad. De acuerdo a la clasificación de la International Haedache Society (IHS), la migraña se puede definir como una cefalea episódica y recurrente que puede ser unilateral o bilateral, de calidad pulsátil, de intensidad moderada a severa y exacerbada por la actividad física. Los síntomas asociados incluyen náusea, vómito, fotofobia y fonofobia.

Se ha reportado que 1 de 4 habitantes de EUA tiene migraña, a pesar de su prevalencia, impacto económico en la sociedad y características debilitantes, la migraña continúa siendo sub diagnosticada y tratada inadecuadamente

El impacto económico de la migraña debido a la pérdida de productividad es reportada en estudios epidemiológicos, económicos y observacionales. El costo de la economía de EUA debido a migraña es estimado en el rango de \$13 a \$17 billones por año (1, 2). No menos importante es el impacto de la migraña en los individuos que lo padecen, como la pérdida de eficacia en su empleo y la reducción en la productividad después del inicio del ataque agudo de migraña (3).

La aparición de los triptanos como una clase efectiva de terapia antimigraña específica ha representado un enorme avance en el manejo de esta enfermedad. En general los triptanos producen una respuesta a las 2 hrs. en 60% de pacientes con migraña y de estos 30% presentan remisión total a las 2 hrs. (4). Sin embargo, a pesar de su eficacia, los efectos adversos que pueden presentarse reducen la aceptación por parte de los pacientes, lo que ha limitado su uso.

MARCO TEORICO

ASPECTOS HISTÓRICOS

Del griego hemikranios y forma latina hemicranium. En el siglo I d.C. Areteo de Capadocia presentó la primera descripción de migraña como entidad independiente aunque ya previamente en los escritos de la antigua Sumeria se identificó la migraña. Un siglo después Galeno introdujo el término hemicrania para describir este tipo de cefalea, que permaneció a lo largo de la Edad Media para degenerar en un latín vulgar hemigranea. Finalmente la palabra migraña, de origen francés, ganó aceptación en el siglo XVIII y ha prevalecido desde entonces.

El anatomista inglés Thomas Willis incluyó el primer tratado moderno de la migraña en su texto de neurología clínica. Luverg en 1873 publica un tratado sobre migraña e introduce el debate sobre el origen vascular o neurogénico, estableciendo un análogo con la epilepsia. Maier fue el primero en usar tartrato de ergotamina para el ataque agudo en 1926 (7).

PATOGENIA DE LA MIGRAÑA

La patogenia de la migraña se puede considerar como una reacción neurovascular ante cambios súbitos en el medio interno o externo. Se ha determinado que cada individuo tiene un "umbral migrañoso" hereditario, con un grado de susceptibilidad que depende del balance entre excitación e inhibición a diferentes niveles del sistema nervioso. El mecanismo de la migraña se ha presentado como un reflejo trigémino vascular con un defecto segmentario en las vías de control del dolor. Este defecto permite la descarga excesiva del núcleo espinal del trigémino que a su vez interacciona con los vasos cerebrales con impulsos aferentes que generan el carácter pulsátil de la cefalea. Proyecciones difusas desde el locus coeruleus hasta la corteza cerebral, pueden iniciar una oligohemia cortical y depresión diseminada, la actividad de este sistema puede ser responsable del aura migrañosa que puede ocurrir de forma totalmente independiente de la cefalea.

Goadsby y su grupo han considerado que el problema biológico básico en la migraña es la disfunción de un canal iónico en el núcleo aminérgico del mesencéfalo, que normalmente modula la entrada sensorial y exacerba la influencia neural en los vasos craneales (8). La activación del mesencéfalo durante el ataque de migraña se ha detectado con el uso de tomografía por emisión

de positrones (9, 10). El aura es caracterizada por una onda de oligoemia que pasa a través de la corteza (11, 12, 13, 14), con una velocidad característicamente lenta de 2 a 6 mm. por minuto (15), una corta fase de hiperemia precede a esta oligoemia (16), y ha sido relacionada con los síntomas de acúfenos y fosfenos. La oligoemia es una respuesta de la función neuronal deprimida y está claramente presente cuando inicia la cefalea (14,17).

Los síntomas prodrómicos podrían originarse en el hipotálamo. Además, debido a que la migraña recurre de una forma regular o cíclica, algunos mecanismos internos (quizá el hipotálamo) actúan como un “reloj biológico” que determina el ataque. El aura y los cambios cognitivos podrían originarse a nivel cortical y el dolor de la migraña originarse a nivel central o bien ser generado e incrementarse por la inflamación neurógena.

TEORÍAS DE LA MIGRAÑA (7)

TEORÍA VASCULAR DE WOLFF: El aura se produce por vasoconstricción intracerebral y la cefalea sería debida a la vasodilatación del sistema arterial de la carótida externa.

TEORÍA DE LAS ANASTOMOSIS ARTERIOVENOSAS ABIERTAS DE HEYCK: La migraña se produciría por la apertura de anastomosis arterio-venosas, de manera que la sangre evitaría el lecho capilar, produciéndose palidez y disminución del intercambio de oxígeno en el lado del cerebro con cefalea.

TEORÍA NEURAL DE LA MIGRAÑA: Lashley en 1941 estudió su propia migraña estimando que la evolución de su propio escotoma ocurría a través de la corteza occipital a una velocidad de 3mm/min. El fisiólogo brasileño Leão, describió en 1944 el fenómeno denominado “depresión diseminada” que consiste en una onda de despolarización lenta seguida por otra de repolarización lenta, con ausencia temporal de la actividad electroencefalográfica, incremento transitorio del potasio extracelular y del calcio intracelular, cambios en el pH cortical y potenciales lentos corticales. Todo este proceso es completamente reversible y se propaga a una velocidad de 2-3mm/min.

TEORÍAS ACTUALES: El hipotálamo, a través de diversos impulsos, estimula los sistemas adrenérgicos y serotoninérgicos del tronco encefálico, que a su vez causan una onda de disminución del flujo sanguíneo regional cortical y una onda concomitante de depresión de la función cortical, las cuales se propagan en dirección anterior desde el polo occipital, al mismo tiempo se produce la sensibilización de los nociceptores de la pared vascular mediante la liberación de determinados neurotransmisores.

SENSIBILIZACION DE NOCICEPTORES

El dolor de cabeza se ha explicado como un desequilibrio entre los sistemas nociceptivos y antinociceptivo. Existen algunos datos que sugieren que la betaendorfina está disminuida en el líquido cefalorraquídeo espinal en pacientes migrañosos, mientras que la betaendorfina plasmática es normal.

El estudio de Krabbe y Olesen demostró que la administración de histamina a dosis de 0.66mcg/kg/min a un grupo de pacientes con migraña común, producía cefalea pulsátil. Las mismas dosis administradas a voluntarios sanos no producían cefalea.

Se han realizado estudios histoquímicas de nervios peri vasculares, donde han encontrado varios neurotransmisores que tienen propiedades vaso activas y podrían producir sensibilización de los nociceptores. La estimulación del nervio trigémino produce liberación de sustancia P, productos relacionados genéticamente con calcitonina y otros neuropéptidos desde las fibras C (sensitivas) que interaccionan con la pared de los vasos sanguíneos, produciendo dilatación de los mismos y extravasación de proteínas plasmáticas, fenómeno denominado inflamación neurógena. Con estudios de microscopía electrónica, se ha demostrado activación plaquetaria en el interior de estos vasos. La inflamación neurógena provoca alteración de la barrera hematoencefálica y salida de albúmina que se fija a la superficie de la duramadre. La administración de agonistas del receptor serotoninérgico 5-HT_{1D} previene la salida de albúmina, sin embargo, ningún fármaco bloquea el proceso inflamatorio inducido por la aplicación directa de neuropéptidos sobre los vasos duros.

La 5- Hidroxitriptamina (5-HT serotonina) se encuentra en grandes concentraciones en las células enterocromafines de todo el tubo digestivo, las plaquetas y regiones específicas del sistema nervioso central. Aun no se ha podido definir los sitios precisos ni los modos de acción de la 5-HT, esto se puede deber al gran número de subtipos de receptores de la 5-HT, que

actualmente constituyen la más grande de todas las familias conocidas de receptores de neurotransmisores.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La migraña se caracteriza por episodios de cefalea pulsátil, unilateral la mayoría de las veces y severo. Se determinaron en 1998, por la Sociedad Internacional de Cefaleas los criterios diagnósticos modificados para la migraña que son: (18).

Migraña: es definida como ataques episódicos de cefalea las últimas 4 a 72hrs

Con 2 o más de los siguientes síntomas

Dolor unilateral

Pulsación

Incremento con movimientos

Dolor de intensidad moderada a severa

Y uno de los siguientes síntomas

Nausea o vómito

Fotofobia o fonofobia

Se han identificado dos síndromes clínicos muy relacionados: El primero se llama migraña con aura y el segundo migraña sin aura (18). Durante muchos años se hizo referencia al primer síndrome como una migraña típica o neurológica y la segunda como migraña común. La relación de la migraña típica con la común es de 1:5. A cualquiera de los dos tipos le pueden preceder cambios premonitorios vagos en el estado de ánimo y apetito (pródromos). La migraña con aura se presenta como un evidente trastorno de la función nerviosa, más a menudo visual, seguido en unos minutos por una cefalea hemicraneal o en cerca de un tercio de los casos, bilateral, náusea y algunas veces vómito. La migraña sin aura se distingue por la aparición sin previo aviso de una cefalea hemicraneal o, con menor frecuencia generalizada con o sin náuseas y vómito, que entonces sigue el mismo patrón de la migraña con aura (19).

Cuando no reciben tratamiento estos ataques duran aproximadamente entre 4 y 72 hrs. Aunque los ataques de migraña pueden iniciar a cualquier edad los picos de incidencia son al inicio o media adolescencia (20).

Se conocen muchas variantes de la migraña, entre las más frecuentes se encuentran:

- a) Migraña estrepitosa: cuando la cefalea puede ser demasiado intensa y abrupta durante su aparición, lo que aumenta el espectro de una hemorragia subaracnoidea, no alcanza el pico de su intensidad de manera instantánea sino que evoluciona a través de varios minutos puede acompañarse de anomalías neurológicas.
- b) Migraña oftalmopléjica y retiniana: cefaleas unilaterales recurrentes vinculadas con debilidad de los músculos extraoculares, parálisis transitoria del tercer nervio con ptosis y afección o no de la pupila; rara vez dañado en VI par craneal. Se ha comprobado la isquemia retiniana y de la parte anterior del nervio óptico, así como estrechamiento de las vénulas de la retina durante el ataque.
- c) Migraña basilar: fenómenos visuales similares a los de la migraña típica, con la excepción de que ocupan la totalidad de ambos campos visuales, vértigo, descoordinación, disartria y parestesias en manos y pies y algunas veces peri bucal. Estos síntomas duran de 10 a 30 minutos y anticipan la cefalea que casi siempre es occipital. Pueden presentar confusión o estupor, un estado que puede persistir por varias horas.
- d) Migraña hemipléjica: episodios de parálisis unilateral que pueden durar más que la cefalea, presentan rasgos autosómico dominantes, detectándose el gen causante en el cromosoma 19 en un tercio de las familias y en otras el gen se ubicó en el cromosoma 1. El gen del cromosoma 19 codifica una proteína de un canal de calcio regulado por voltaje. Algunos casos son causa de infartos cerebrales, existe una relación evidente con anticuerpos anticardiolipina y antifosfolípidos en mujeres jóvenes. (19)

El tratamiento de la migraña se divide en terapias farmacológicas y no farmacológicas. Las terapias no farmacológicas incluyen educación al paciente en cuanto a su enfermedad, sus mecanismos, actualizaciones en tratamientos y cambios en el estilo de vida para evitar disparadores de la migraña, horas de sueño adecuadas, alimentación regular, ejercicio, evitar picos de estrés, a través de relajación, evitar alimentos que favorecen la migraña.

El tratamiento farmacológico para las crisis pueden ser dividido en: tratamiento no específico como la aspirina, antiinflamatorios no esteroideos, opiáceos, y combinaciones analgésicas. El tratamiento específico incluye ergotamina, dihidroergotamina y los triptanos que son efectivos para tratar cefaleas neurovasculares.

TRATAMIENTO CON TRIPTANOS

Se reconocen cuatro familias de receptores de serotonina con funciones definitivas, descritas del 5-HT1 al 5-HT4. De estos 5-HT1, 5-HT2 y 5-HT4 son miembros de de la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G. La clasificación actual (21) propone 7 subfamilias de receptores: 5-HT1A a la 5-HT1F, 5-HT2A a la 5-HT2C, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5A y B, 5-HT6 y 5-HT7.

Los cinco miembros de la subfamilia de receptores 5-HT1 están acoplados de manera negativa con ciclasa de adenililo. Por lo menos un subtipo de receptor 5-HT1, la 5-HT1A, activa también a un canal de potasio, operado por receptor e inhibe a un canal de calcio, de compuerta de voltaje, propiedad común a todos los receptores acoplados con la familia de proteína G, Gi/G0, sensibles a la toxina de la tos ferina (22).

El receptor 5-HT1A se encuentra en los núcleos del rafe del tallo encefálico, sitio en el que funciona como inhibidor, autorreceptor somatodendrítico sobre los cuerpos celulares de las neuronas serotoninérgicas. Otro subtipo, receptor 5-HT1D funciona como autorreceptor sobre las terminaciones axonianas e inhibe la liberación de 5-HT, se expresan en la sustancia negra y en los ganglios basales, pueden regular la velocidad de activación de las células que contienen dopamina y la liberación de ésta al nivel de las terminaciones axonianas.

Se han obtenido resultados en experimentos de laboratorio y pruebas en seres humanos de la actuación de la 5-HT en la patogenia de la migraña, encontrando: 1) que las concentraciones de 5-HT en plasma y plaquetas varían con las diferentes fases de las crisis migrañosas, 2) las concentraciones de 5-HT y sus metabolitos en la orina están altas durante todas las crisis de migraña y 3) la migraña puede precipitarse por compuestos como la reserpina y la fenfluramina

que liberan aminas biógenas, incluso serotonina, desde sitios de almacenamiento intracelular (23), por lo que de acuerdo a la hipótesis de que la 5-HT es un mediador clave, los agonistas de los receptores de 5-HT se han convertido en piedra angular de la terapéutica aguda de las cefalalgias migrañosas.

Los efectos farmacológicos selectivos de estos medicamentos denominados triptanos, que actúan sobre los receptores 5-HT₁ han demostrado ser eficaces contra migraña aguda así como su utilidad para disminuir la náusea y el vómito propios de la migraña. Interactúan con potencia con receptores 5-HT_{1D} y 5-HT_{1B} y tienen afinidad baja o nula por otros subtipos de receptores de 5-HT, son en esencia inactivos en receptores alfa₁-adrenérgicos, alfa₂-adrenérgicos, beta-adrenérgicos, de dopamina, colinérgicos muscarínicos y de benzodiazepina.

Se han propuesto dos hipótesis para explicar la eficacia de los agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D} en la migraña:

- 1) Estos receptores pueden causar constricción de vasos intracraneales, incluso anastomosis arteriovenosas, se ha informado que estas anastomosis localizadas en piel craneal y oídos, producen derivación de hasta 80% del flujo sanguíneo arterial carotídeo (24).
- 2) Estos receptores sirven como autorreceptores presinápticos, que regulan la liberación de neurotransmisor a partir de terminales neuronales, los agonistas 5-HT₁ pueden bloquear la liberación de neuropéptidos proinflamatorios al nivel de la terminal nerviosa en el espacio perivascular (25).

Los triptanos tienen 3 potentes mecanismos de acción: 1) vasoconstricción selectiva intracraneal y extracerebral, 2) inhibición de la activación de la porción sensorial del nervio trigémino y la liberación de neuropéptidos vasoactivos y 3) inhibición de neuronas en el complejo trigémino-cervical en el cerebro medio y columna cervical superior, estas acciones inhiben los efectos de las aferencias trigeminales nociceptivas activadas y con ello controlan los ataques agudos de migraña (26), la estimulación periférica de receptores 5-HT_{1D} bloquea la liberación de neuropéptidos vasoactivos y proinflamatorios lo cual promueve la vasodilatación meníngea e inflamación perivascular neurogénica estéril (27).

La Administración de agonistas 5-HT₁ se ha relacionado con fenómenos cardíacos raros pero graves, entre ellos vasoespasmio coronario, isquemia miocárdica transitoria, arritmias auriculares y ventriculares e infarto agudo al miocardio, gran parte de esos fenómenos han ocurrido en pacientes con factores de riesgo para arteriopatía coronaria, en general, solo se observan efectos adversos menores con los triptanos en el tratamiento agudo de la migraña. El efecto adverso de los triptanos administrados por vía oral pueden causar parestesias, astenia y fatiga, rubor, sensaciones de presión, estrechez o dolor en el torax, el cuello y la mandíbula, somnolencia, mareos, náusea y sudación. Están contraindicados en personas con antecedente de arteriopatía coronaria de origen isquémico o vaso espástico, enfermedad cerebro vascular o vascular periférica u otras enfermedades cardiovasculares importantes, hipertensión no controlada, en personas que estén tomando inhibidores de la monoaminoxidasa (28).

En este estudio nos enfocaremos al zolmitriptán, el cual después de su administración por vía oral alcanza su concentración plasmática máxima entre hora y media a 2 hrs, con biodisponibilidad de aproximadamente 40%. El zolmitriptán se convierte en un metabolito N-desmetilo activo, que tiene afinidad varias veces más alta por receptores 5-HT_{1B} y 1D, presenta una vida media de 2 a 3 horas, 50% veces mayor que los otros triptanos que puede contribuir a su mayor eficacia (29), se ha determinado que la dosis eficaz para la crisis de migraña es de 2.5mg sin diferencia significativa con respecto a dosis de 5 y 10mg, la respuesta de la cefalea a las 2 hrs. fue de 65% para zolmitriptán comparada con 26% del grupo placebo. Los rangos de respuesta a la cefalea en los pacientes tratados con zolmitriptán continuaron mejorando a las 4 hrs. post-tratamiento. Además zolmitriptán fue más efectivo que el placebo el aliviar por completo la cefalea y reducir la frecuencia de síntomas acompañantes (30, 31). Los síntomas adversos más reportados fueron náusea, debilidad y parestesias, no reportaron diferencias entre los grupos en mediciones de laboratorio ni cambios electrocardiográficos.

Se ha reportado que pacientes con cefalea persistente o recurrente (4 a 24 hrs. después de la dosis inicial), una segunda dosis de zolmitriptán es efectiva si no se ha usado otro medicamento de rescate (32).

Klaper y col. demostraron en su estudio, que el zolmitriptán reduce significativamente el impacto de la migraña en las actividades diarias y en la progresión del dolor comparado con placebo. Contrario a lo que se esperaba de que el tratamiento temprano resultara en recurrencia o necesidad de otros medicamentos, en dicho estudio, los pacientes que recibieron zolmitriptan redujeron la necesidad de otros medicamentos en 24hrs comparado con placebo (33).

Dentro de los efectos adversos de los triptanos administrados por vía oral, se han reportado: parestesias, astenia y fatiga, rubor, sensaciones de presión, estrechez o dolor en el tórax, el cuello y la mandíbula, somnolencia, mareos, náusea y diaforesis.

KETOROLACO

Antiinflamatorio no esteroideo con potente efecto analgésico y solo moderada eficacia antiinflamatoria. Inhibe la biosíntesis de prostaglandinas, a diferencia de los agonistas opioides, no genera tolerancia, efectos de abstinencia ni depresión respiratoria. Inhibe la agregación plaquetaria y puede incitar la formación de úlceras gástricas.

Se absorbe con rapidez y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 30 a 50 minutos. La biodisponibilidad después de ingerido es de 80% en promedio. Está unido casi totalmente a las proteínas plasmáticas y se excreta con una vida media de eliminación de 4 a 6 hrs. La excreción por orina explica 90% aproximadamente del fármaco eliminado, 10% se excreta sin modificaciones y el resto en la forma de conjugado glucuronidado. La velocidad de eliminación es menor en el anciano y en sujetos con insuficiencia renal.

El ketorolaco está indicado para administrar en lapsos breves contra el dolor (no más de 5 días) y no se usa contra dolor poco intenso o crónico.

Los efectos adversos surgen casi con el doble de frecuencia con ketorolaco que con placebo entre estos se han reportado: somnolencia, mareos, cefalea, dolor gastrointestinal, dispepsia y náusea, así como dolor en el sitio de la inyección (28).

JUSTIFICACION

Establecer el tratamiento de inicio en el servicio de urgencias para disminuir la crisis aguda de migraña con el fin de continuar con tratamiento preventivo por consulta externa, disminuyendo así los ingresos hospitalarios por falta de respuesta al tratamiento agudo.

En el Hospital Central Norte de PEMEX, el reporte de morbilidad de enero de 2003 a diciembre de 2003, registró 606 casos en pacientes mayores de 20 años que solicitaron atención medica de urgencia a causa de migraña, 123 casos en hombres y 483 casos en mujeres, por lo que estandarizar el tratamiento para la crisis de migraña en el servicio de urgencias puede tener efectos importantes para lograr reducir el dolor y disminuir ingresos hospitalarios por falla a la terapéutica utilizada con tratamientos no específicos para dolor de tipo migraña.

HIPOTESIS

El tratamiento con zolmitriptán reduce significativamente el dolor en la crisis de migraña comparado con ketorolaco, como tratamiento inicial en el servicio de Urgencias.

Ho: El tratamiento con zolmitriptán no reduce significativamente el dolor en la crisis de migraña comparado con ketorolaco como tratamiento inicial en el servicio de Urgencias.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Comparar la respuesta al tratamiento de zolmitriptan contra ketorolaco en casos de crisis aguda de migraña en el servicio de Urgencias del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- a) Determinar tiempo de mejoría o remisión de la crisis.
- b) Determinar la necesidad de uso de terapia de rescate.
- c) Determinar la presencia de efectos adversos tras la administración de los medicamentos.

UNIVERSO

Pacientes derechohabientes del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos que acudan al servicio de urgencias con crisis aguda de migraña que cumplan los criterios de inclusión.

DISEÑO

El diseño de este estudio es: experimental, prospectivo, aleatorizado, cegado, con grupo control paralelo.

VARIABLES

Las variables que se medirán son de tipo cuantitativas y cualitativas de tipo nominal:

INDEPENDIENTES

1) Zolmitriptan

2) Ketorolaco

DEPENDIENTES

Respuesta mediante escala análogo visual de la intensidad al dolor en diferentes periodos de tiempo

Presencia de efectos adversos

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

El tamaño de muestra es de 20 pacientes por grupo con un poder de 80, con p 0.05.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes derechohabientes del Hospital Central Norte de PEMEX.

Acepten consentimiento informado.

Cumplan criterios de migraña.

Sin otro trastorno neurológico que explique la cefalea.

Edad de 18 – 60 años.

En las primeras 12 h de inicio de la crisis de migraña.

Que no presenten criterios de exclusión.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que no acepten consentimiento informado.

No derechohabientes al Hospital Central Norte de PEMEX.

Cursen con datos de migraña complicada.

Cardiopatía previa conocida: cardiopatía coronaria de origen isquémico o vasoespástico, antecedente de vasoespasmo coronario (síndrome X), isquemia miocárdica transitoria, arritmias auriculares y ventriculares e infarto agudo al miocardio.

Embarazo.

Alergia conocida a alguno de los medicamentos.

Signos vitales anormales (hipertensión no controlada o hipotensión arterial).

Antecedentes de epilepsia, parkinson, datos que apoyen cefalea tensión al o sinusitis, enfermedad vascular cerebral o vascular periférica.

Ingesta actual de inhibidores de la monoamino oxidasa.

PACIENTES Y METODOS

Se incluyeron a pacientes derechohabientes al HCN de 18-60 años que acudieron al servicio de urgencias con crisis de migraña dentro de las primeras 12 hrs. de inicio.

Se determinó la duración de la crisis y la intensidad al momento del ingreso, así como el tratamiento administrado durante la crisis y se realizó seguimiento cada 30min en 4 tomas midiendo la intensidad del dolor, y se reportaron efectos adversos en caso de presentarse, se distribuirán al azar en 2 grupos:

Grupo 1.- Recibirá zolmitriptan 2.5mg vía oral dosis única.

Grupo 2.- Recibirá Ketorolaco 30mg via intravenosa dosis unica.

Se midió la intensidad del dolor mediante escala análoga visual (EAV) a los 0, 30, 60 y 120 min.

Se administró algún otro medicamento de rescate en caso de no mejorar la sintomatología a los 120min. A criterio del medico tratante en el servicio de urgencias.

MÉTODO ESTADÍSTICO

El método de chi cuadrada (X^2) se utilizará para comparar las variables nominales y la prueba de t de student para la comparación de la respuesta al dolor de las variables cuantitativas (frecuencias) en los 2 grupos. (34) Se utilizó el programa para análisis estadístico SPSS versión 12.

CONSIDERACIONES ETICAS

Este trabajo se ajusta al Reglamento de Investigación en Materia de Salud de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y a la Declaración de Helsinki, en lo referente a investigación médica en humanos.

Se presentó para su revisión y aprobación por los Comités de Investigación correspondiente a los Servicios Médicos de Petróleos Mexicanos.

Se solicitó consentimiento informado a los pacientes (anexo).

RESULTADOS

Ingresaron al estudio 40 pacientes, ningún paciente fue eliminado ni excluido. 20 en cada grupo distribuidos al azar. Con un promedio de edad general de 35.925(\pm 18.92) años, (Std. 10.1839), 33 pacientes (82.5%) del sexo femenino y 7 pacientes (17.5%) del sexo masculino, 34 pacientes (85%) no presentaron aura en esta crisis y 6 pacientes (15%) presentaron aura; de los efectos adversos conocidos para cada fármaco, 5 pacientes (12.5%) presentaron alguno siendo los más frecuentes 2 con contractura muscular, 1 con diaforesis, 1 con sialorrea, sin presentar algún efecto que pudiera poner en riesgo la vida y 35 pacientes (87.5%) no presentaron efectos adversos. De los pacientes tratados 22 pacientes (55%) habían recibido algún fármaco previo 12 h antes de ingresar al protocolo y 18 pacientes (45%) no habían recibido tratamiento previo. (Tabla 1).

Tabla 1.- Características generales de ambos grupos

Grupo 1	20 (100%)
Grupo 2	20 (100%)
Femenino	33 (82.5%)
Masculino	7 (17.5%)
Con aura	34 (85%)
Sin aura	6 (15%)
Efectos adversos	5 (12.5%)
Sin efectos adversos	35 (87.5%)
Ingesta fármaco previo	22 (55%)
Sin ingesta fármaco previo	18 (45%)

Para cada grupo los resultados fueron: zólmítriptan 18 (90%) pacientes del sexo femenino y 2 (10%) pacientes del sexo masculino, sin aura 15 (75%) pacientes y con aura 5 (15%) pacientes; ketorolaco 15 (75%) pacientes del sexo femenino y 5 (15%) pacientes del sexo femenino. Sin aura 19 pacientes (95%) y con aura 1 (5%) paciente. Sexo ($p= 0.212$), Aura ($p= 0.077$).

De los pacientes tratados con zólmítriptan 10 (50%) pacientes presentaron remisión total del dolor a los 120 minutos y 10 (50%) persistieron con dolor requiriendo manejo con otro tipo de fármaco a decisión de su médico tratante y de los tratados con ketorolaco: 2 (10%) pacientes presentaron remisión total y 18 (90%) pacientes persistieron con dolor. ($p= 0.006$) De los pacientes tratados con zólmítriptan: 4 (20%) presentaron efecto adverso al medicamento y 16 (80%) no presentaron efectos adversos, con ketorolaco 1 (5%) paciente presentó efecto adverso y 19 (95%) no presentaron efectos adversos ($p= 0.151$). (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación de características de grupos estudiados.

Característica	Grupo 1	Grupo 2	p †
SEXO			0.212
Femenino	18 (90%)	15 (75%)	
Masculino	2 (10%)	5 (15%)	
AURA			0.077
Con aura	15 (75%)	19 (95%)	
Sin aura	5 (15%)	1 (5%)	
DOLOR 120min.			0.006
Remisión	10 (50%)	2 (10%)	
Persistencia	10 (50%)	18 (90%)	
EFEKTOS ADVERSOS			0.151
Presencia	4 (20%)	1 (5%)	
Ausencia	16(80%)	19 (95%)	

† p basada en chi cuadrada.

De los pacientes de ambos grupos que presentaron aura: 5 (83.3%) presentaron, de los pacientes que no presentaron aura 23 (67.6%) persistieron con dolor y en 11 (32.35%) remitió el dolor ($p=0.440$). De las pacientes que persistieron con dolor 23 (82.14%) pertenecían al sexo femenino y 5 (17.85%) al sexo masculino, de los pacientes con remisión total 10 eran del sexo femenino y 2 del sexo masculino ($p=0.928$). De los pacientes que persistieron con dolor 3 (10.71%) presentaron algún efecto adverso al tratamiento y 25 (89.28%) no presentaron efectos adversos,

de los que tuvieron remisión total 2 (16.66%) presentaron efecto adverso y 10 (83.33%) no presentaron efectos adversos ($p= 0.602$). De los pacientes que persistieron con dolor 14 (50%) habían recibido tratamiento farmacológico previo y 14 (50%) no habían recibido tratamiento, de los pacientes a los que les remitió el dolor 8 (66.66%) habían tenido tratamiento previo y 4 (33.33%) no habían tenido tratamiento previo ($p= 0.332$).

Durante las mediciones del dolor realizadas en los diferentes momentos de la crisis, al comparar los resultados en los dos grupos los promedios fueron: al momento cero: para zolmitriptan 7.4155 (Std. 2.5691) y ketorolaco 7.6690 (Std. 1.9706); a los 30 minutos zolmitriptan 5.9600 (Std. 2.4513) y ketorolaco 6.7000 (Std. 2.3989), a los 60 minutos zolmitriptan 4.0880 (Std. 2.3679) y ketorolaco 5.8150 (Std. 2.6188), a los 120 minutos zolmitriptan 2.1300 (Std. 2.7758) y ketorolaco 5.1225 (Std. 2.8617). Al momento cero presentan un IC 95% 6.8183-8.2662 ($p= .000$), a los 30 min IC95% 5.5551-7.1049 ($p=.000$), a los 60min. 4.1152-5.7878 ($p= .000$), a los 120min IC 95% 2.6129-4.6396 ($p= .000$).

En la prueba para muestras independientes (t -test) al dolor cero presenta t -.350 ($p= .728$), a los 30 minutos t -.965 ($p= .341$), a los 60 minutos t -2.188 ($p=.035$), a los 120 minutos t -3.357 ($p= .002$) (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados al comparar los grupos en los diferentes tiempos de mediciones al dolor.

Dolor 0 minutos	t -0.350	p †= 0.728
Dolor 30 minutos	t -0.965	p = 0.341
Dolor 60 minutos	t -2.188	p = 0.035
Dolor 120 minutos	t -3.357	p = 0.002

† p basada en t -student.

RESPUESTA AL ZOLMITRIPTAN

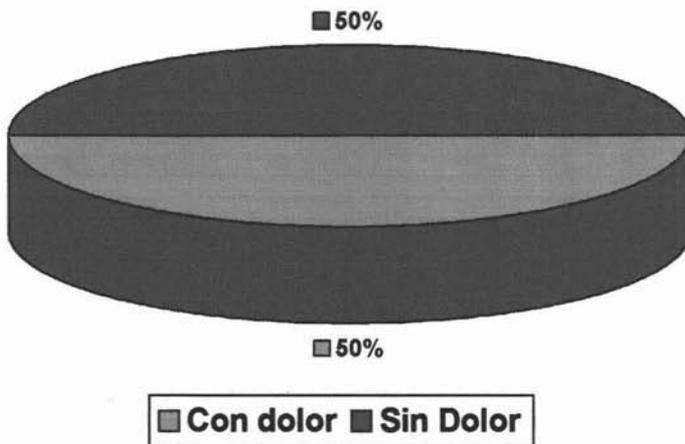


Gráfico 1.- Respuesta al tratamiento en grupo de Zolmitriptán.

RESPUESTA AL KETOROLACO

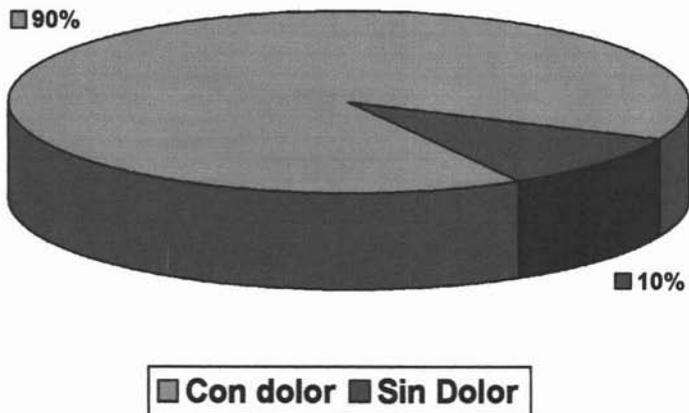


Gráfico 2.- Respuesta al tratamiento en grupo de Ketorolaco.

DISTRIBUCIÓN POR SEXO

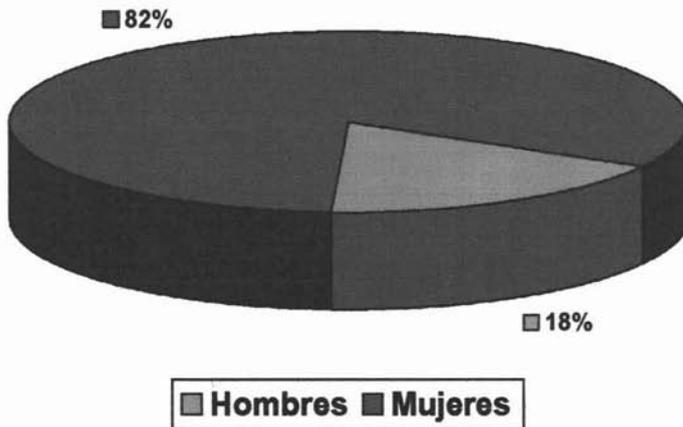


Gráfico 3.- Distribución en porcentajes de sexo en ambos grupos.

PACIENTES QUE PRESENTARON AURA

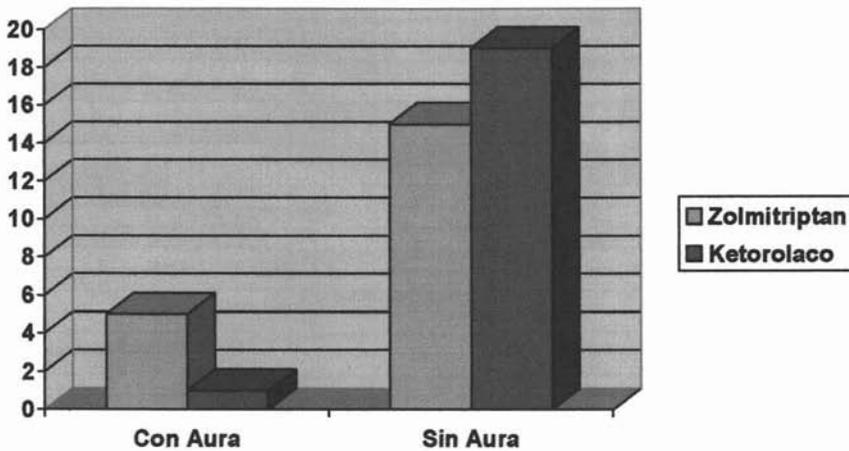


Gráfico 4.- Comparación de presencia de aura en los pacientes de ambos grupos.

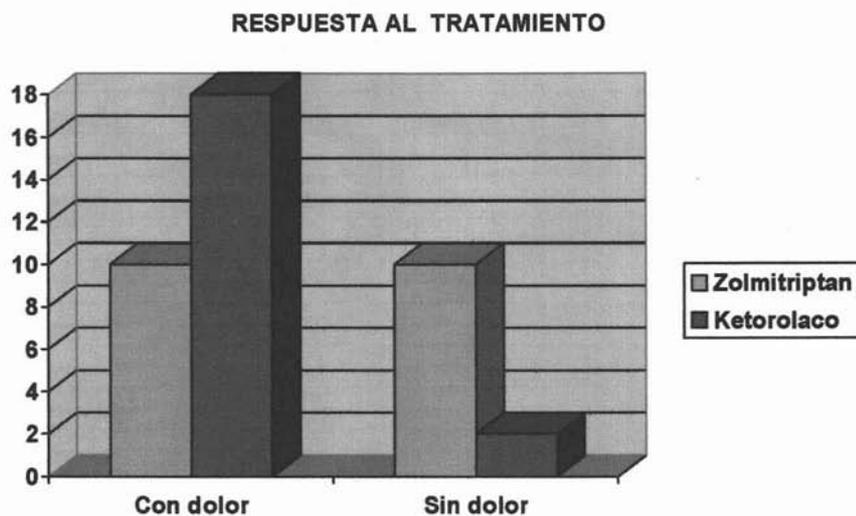


Gráfico 5.- Respuesta al tratamiento comparativo en los grupos estudiados en números de casos.

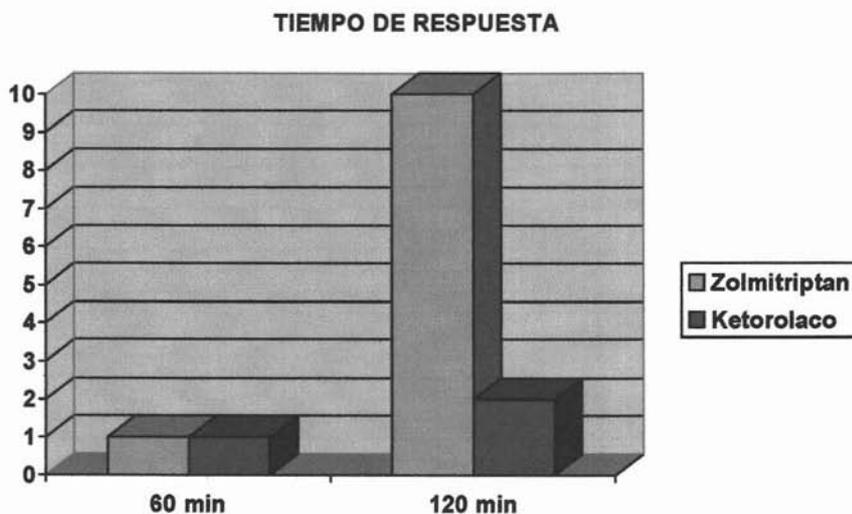


Gráfico 6- Comparación de respuesta al dolor en ambos grupos en 2 tiempos de medición.

EFFECTOS ADVERSOS

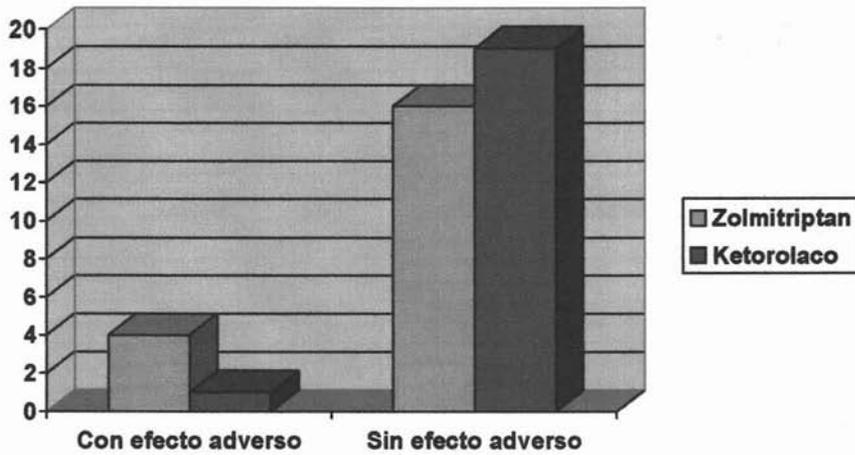


Gráfico 7- Comparación de la presencia de efecto adverso durante la administración de los medicamentos.

DISCUSION

El resultado de este estudio demostró que el tratamiento con zolmitriptan es superior al tratamiento con ketorolaco para el tratamiento agudo de la crisis de migraña. La respuesta al tratamiento con zolmitriptan no varía con el sexo del paciente ni con la presencia o no de aura durante la crisis.

La dosis utilizada de zolmitriptan de 2.5mg y evaluada a los 120 min de su administración demuestra una significancia estadística en la respuesta a la remisión del dolor, estos datos son equiparables a los reportados en la literatura por Rapaport y col. en donde se determinó la mayor eficacia del zolmitriptan a dosis de 2.5mg sobre otras dosis probadas, con una clara relación de dosis- respuesta entre eficacia y tolerabilidad para el tratamiento de la migraña y síntomas asociados (31).

En el tratamiento de migraña recurrente o persistente se determinó en este estudio administrar otro manejo farmacológico, sin embargo en estudios posteriores puede ser estudiada la respuesta tras la administración de una segunda dosis de 2.5mg de zolmitriptán posterior a las 2 hrs. ya que existen reportes del grupo de Rapaport que sugieren que una segunda dosis de zolmitriptan de 2.5mg presenta beneficio, específicamente en el estudio citado, el grado de respuesta para todos los pacientes que recibieron una segunda dosis fue de 54% comparado con 35% de respuesta a placebo ($p < 0.001$), demostrando que la segunda dosis es bien tolerada y presenta remisión total de la crisis (31).

La incidencia de efectos adversos fue similar a la reportada en el estudio de Dodick & Martin (3) en donde el tratamiento con dosis de zolmitriptán fue de 11.5%, siendo en este estudio de 12.5%. Los efectos adversos que se presentaron durante el tratamiento en este estudio fueron de intensidad moderada, ninguno de los reportados en la literatura que pusieran en peligro la vida y aun cuando fueron más en el grupo tratado con zolmitriptan no presentaron diferencia significativa en relación al grupo de ketorolaco ($p= 0.151$).

Aún cuando la respuesta al tratamiento con zolmitriptán fue del 50% de remisión y 50% de persistencia, este resultado permite plantear en estudios posteriores su utilización con una mayor muestra de pacientes con lo que es probable que la respuesta confirme la eficacia mayor del fármaco, así como, el que a las dosis que se administra, no pone en riesgo a los pacientes ante los efectos adversos reportados y determinar la mejoría de la crisis tras una segunda administración de la misma dosis.

En el servicio de urgencias del HCN puede en base a este estudio, iniciarse tratamiento con zolmitriptán en los casos de crisis aguda de migraña, para controlarla y de esta manera disminuir los ingresos a hospitalización por este diagnóstico.

CONCLUSIONES

- 1.- La respuesta al tratamiento con zolmitriptán en pacientes con crisis aguda de migraña fue mejor comparada con el grupo de ketorolaco, en el servicio de Urgencias del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.
- 2.- El tiempo en que se reportaron el mayor número de casos de remisión de la crisis fue a los 120 minutos.
- 3.- La persistencia de la sintomatología fue mayor en el grupo tratado con ketorolaco.
- 4.- La presencia de efectos adversos tras la administración de los medicamentos no fue significativa ni se encontraron efectos severos reportados en el uso de triptanos.

Debido a que en la literatura no se encontraron reportes que compararan estos grupos de medicamentos, los resultados de este estudio pueden servir como base para considerar estudios posteriores que determinen el uso y eficacia de una segunda dosis de zolmitriptán, o su combinación con otros grupos de medicamentos para demostrar si es más eficaz como tratamiento inicial en la sala de Urgencias y si disminuye su uso, el número de hospitalizaciones por migraña.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFIA

- 1) Osterhau JT, Gutterman DL, Plachetka JR. Healthcare resources and lost labor costs of migraine headache in the US Pharmacoeconomics 1992; 2: 67-76.
- 2) Hu XH, Markson LE, Lipton RB, Stewart WF, Berger ML. Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. Arch Intern Med 1999;159:813-18
- 3) Dodick DW, Martin V. Triptans and CNS side-effects: pharmacokinetic and metabolic mechanisms. Cephalalgia, 2004; 24: 417-24.
- 4) Lipton RB, Bigal ME, Liberman JN, Yekonsky J, Rush S, Bartleson JD. Migraine practice patterns among neurologists. The American Academy of Neurology Physician's Survey. Neurology, 2004; in press.
- 5) Martin GR, Dixon RM Preclinical and clinical pharmacology of the novel antimigraine compound, 311C90. Headache 1995;35:291
- 6) Visser WH, Klein KB, Cox RC, Jones D, Ferrari MD. 311C90, a new central and peripherally acting 5-HT_{1D} receptor agonist in the acute oral treatment of migraine: a double-blind, placebo-controlled, dose-range finding study. Neurology 1996;46:522-26.
- 7) Aldrete J.A, Tratado de algilogia JGH editores, México. 1999; Vol. 5.
- 8) Goadsby PJ. Pathophysiology of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. Wolff's headache and other head pain. 7th ed. Oxford, England: Oxford University Press, 2001: 57-72.
- 9) Weiller C, May A, Limmoroth V, et. al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nat Med 1995;1:658-60
- 10) Bahra A, Matharus MS, Buchel C, Frackowiak RSJ, Goadsby PJ, Brain-stem activation specific to migraine headache. Lancet 2001; 357: 1016-7
- 11) Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligoemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. Ann Neurol 1981; 9: 344-52
- 12) Woods RP, Tacoboni M, Mazziotta JC. Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. N Eng J Med 1994; 331: 1689-92
- 13) Sánchez del Río M, Bakker D, Wu O, et. al. Perfusion weighted imaging during migraine: spontaneous visual aura and headache. Cephalalgia 1999; 19:701-7
- 14) Cutrer FM, Sorensen AG, Weisskoff RM, et. al. Perfusion-Weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. Ann Neurol 1998; 43: 25-31

- 15) Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura: the spreading depression theory. *Brain* 1994;117:199-210
- 16) Hadjikhani N, Sánchez del Río M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:4687-92
- 17) Olesen J, Friberg L, Olsen TS, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990;20:791.-8
- 18) Headache Classification committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1998;8:suppl 7: 1-96
- 19) Maurice V, Ropper A. Principios de Neurología, 7a. ed. Ed. McGraw-Hill México 2002 Cap 10, 165-191.
- 20) Goadsby P.J, Lipton R, Ferrari M. Migraine-current understanding and treatment. *NEJM* 2002, 346(4) 257-270
- 21) Hoyer d., Clarke, D.E, Fozard, J.R., Hartig, P.R., Hartig, P.R, Martin,G.R., Mylecharane, E.J., Saxena, P.R, and Humphrey, P.P. Internacional Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxy-tryptamine (serotonin). *Pharmacol Rev*, 1994, 46:157-203.
- 22) Limbird, L.E. Receptors linked to inhibition of adenylate cyclase: additional signaling mechanisms. *FASEB J.*, 1988, 2:2686-2695.
- 23) Hardman J., Limbird L.E, Agonistas y antagonistas de los receptores de 5-Hidroxitriptamina En: Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, México, 2003, Ed.10, Vol I. Editorial McGraw-Hill
- 24) den Boer, M.O., Villalón, C.M, Heiligers, J.P, Humphrey, P.P. and Saxena P.R., Role of 5-HT1-like receptors in the reduction of porcine cranial arteriovenous anastomotic shunting by sumatriptan. *Br. J. Pharmacol*, 1991, 102:323-330.
- 25) Mozkowitz, M.A. Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1992, 13: 307-311
- 26) Goadsby PJ. The pharmacology of headache. *Prog Neurobiol* 2000;62:509-25
- 27) Tfelt-Hansen P, DeVries P, Saxena PR. Triptans in migraine, a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs* 2000;50:1256-87
- 28) Goodman & Gilman Tratado de Farmacología 13ª. Edición Ed. Mc-Graw Hill, Mexico 1992
- 29) Seaber E, On N, Phillips S, Churchus R, Posner J, Rolan P. The tolerability and pharmacokinetics of the novel antimigraine compound 311C90 in healthy male volunteers. *Vr.J Clin Pharmacol* 1996;41:141-7

- 30) Solomon GD, Cady RK, Klapper JA, Earl NL, Saper JR, Ramadan NM. Clinical efficacy and tolerability of 2.5mg zolmitriptán for the acute treatment of migraine. *Neurology* 1997;49(5): 1219-25
- 31) Rapoport AM, Cady RK, Mathew NT, et. al. Optimizing the oral dose of 311C90 in the acute treatment of migraine (abstract). *Cephalalgia*, 1995;15 (suppl 14): 221.
- 32) Rapoport AM, Ramadan NM, Adelman JU, Mathew NT, Elkind A, Kudrow DB, Earl NL. Optimizing the dose of zolmitriptán (Zomig, *311C90) for the acute treatment of migraine: A multicenter, double-blind, placebo-controlled, dose range-finding study. *Neurology* 1997;49(5): 1210-18
- 33) Klapper J, Lucas C, Rosjo O, Charlesworth B. Benefits of treating highly disabled migraine patients with zolmitriptan while pain is mild. *Cephalalgia*, 2004;24: 918-24.
- 34) Dawson B, Trapp R.G, Probabilidad y temas afines para elaborar inferencias acerca de los datos. En: Dawson B..*Bioestadística médica* 3ª.ed, Ed. Manual Moderno 2002

ANEXOS

Anexo 1: Hoja de trabajo-

Eficacia de Zolmitriptan como tratamiento para crisis de migraña.

Nombre del médico

FECHA:

Iniciales del paciente

Edad

sexo fem masc

EVALUACION INICIAL

CRITERIOS DE INCLUSION

Cumplan criterios de migraña

Dolor sordo unilateral progresiva cefalea pulsátil

Intensidad aumenta con lentitud

Se incrementa con esfuerzos

Naúsea o vómito

Foto y fonofobia

Edad de 18 – 40 años

En las primeras 6 hrs de inicio de la crisis de migraña

Sin tratamiento durante la crisis

CRITERIOS DE EXCLUSION

Datos de migraña complicada

Cardiopatía coronaria previa

Antecedente de vaso espasmo coronario (síndrome X)

Arritmias auriculares y ventriculares

Antecedente de Infarto agudo al miocardio

Embarazo

Alergia conocida a alguno de los medicamentos

Signos vitales anormales (hipertensión no controlada o hipotensión arterial)

EVOLUCION

MINUTO 30

 /10

MINUTO 60

 /10

MINUTO 120

 /10

REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS

EVENTO	HORA INICIO	DURACION
Parestesias		
Fatiga		
Rubor		
Sensación de presión en el tórax		
Somnolencia		
Mareos y nausea		
Diaforesis		
Hipotensión		

CRITERIO DE SEVERIDAD

Muerte
Hospitalización
Evento medico relevante

ANEXO 2. Consentimiento solicitado a los pacientes

CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACION EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION

TITULO DE PROYECTO: Eficacia de Zolmitriptan como tratamiento para crisis aguda de migraña

PROPOSITO DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACION:

Se solicita su participación en este estudio de investigación por que su médico ha determinado que usted cursa con un cuadro de crisis aguda de migraña. El propósito de este estudio es determinar si el agente zolmitriptan (Zomig) es mejor que un analgésico no esteroideo (ketorolaco) para disminuir la cefalea en una crisis aguda de migraña. El zolmitriptan ya está aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) de los Estados Unidos para el tratamiento de migraña.

Se prevé realizar el estudio en pacientes derechohabientes al Hospital Central Norte de PEMEX. Usted recibirá el medicamento del estudio en el servicio de urgencias siempre y cuando cumpla con los requisitos del estudio, será asignado en forma aleatoria (escogido por sistema de computo) para recibir tratamiento con zolmitriptán o ketorolaco. Se le pedirá cuantifique el nivel de dolor antes y durante el periodo de observación durante 2 hrs.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO:

Si acepta participar en este estudio, se llevarán a cabo los siguientes procedimientos:

- Se le pedirá que lea, firme y asiente la fecha en este formulario de consentimiento después de que su médico le haya explicado la investigación y que todas sus preguntas hayan sido contestadas.
- Como parte de su atención normal se obtendrán una historia clínica de base con énfasis en la migraña y exploración física se medirá la intensidad del dolor con escala análogo visual, antes de iniciar el tratamiento.
- Una vez administrado el medicamentos, se evitará exposición a luz y ruido y se medirá a los 30min, 60min, 120min, la intensidad del dolor mediante escala análogo visual, en caso de que no mejorara la sintomatología a los 120min se administrará algún otro medicamento de rescate a criterio del medico tratante.

RIESGOS Y MOLESTIAS:

Todos los tratamientos con fármacos tienen el potencial de causar efectos secundarios. Los efectos secundarios que se han referido incluyen: parestesias, astenia y fatiga, rubor, sensaciones de presión, estrechez o dolor en el tórax, el cuello y la mandíbula, somnolencia, mareos, náusea y sudación.

POSIBLES BENEFICIOS:

No se le puede garantizar la remisión o curación total de la migraña por su participación en este estudio; Sin embargo debido a la experiencia de múltiples estudios Internacionales conocemos que el tratamiento con zolmitriptan es el adecuado en casos como el suyo y disminuirá la

migraña de manera favorable además que usted se beneficie por la satisfacción de participar en un estudio de investigación que tal vez guíe el tratamiento futuro en las crisis de migraña.

No hay honorarios ni compensación por participar en el estudio, así como tampoco hay costo adicional alguno para usted como resultado de su participación en el estudio.

ALTERNATIVAS A LA PARTICIPACION:

Si no desea participar en este estudio, recibirá el tratamiento médico estándar escogido por su médico.

CONFIDENCIALIDAD:

Su consentimiento para participar en este estudio también incluye el consentimiento para que su médico y sus asistentes examinen su documentación médica según haga falta para los fines de este estudio. Las divulgaciones de la información derivada de esta documentación que se efectúen a organizaciones científicas, publicaciones médicas, etc. Solamente se harán sin identificar a los participantes del estudio.

La documentación relacionada con el estudio se guardará en forma confidencial.

PARTICIPACION Y CONSENTIMIENTO VOLUNTARIOS:

Su participación en este estudio es voluntaria. Puede negarse a participar o suspender su participación en cualquier momento del estudio sin sanción ni pérdida de los beneficios a que usted tenga derecho. Si usted termina su participación, su médico hablará con usted sin demora acerca de la mejor manera de hacerlo y de disponer la continuación de su atención.

He leído este formulario de consentimiento y lo entiendo. Se han contestado todas mis preguntas. Se me han explicado el propósito de la investigación, los procedimientos del estudio a los cuales seré sometido y los posibles riesgos y molestias, así como los beneficios que podría recibir. También se han presentado alternativas a mi participación en este estudio. Por lo tanto, voluntariamente doy mi consentimiento para participar en este estudio de investigación.

Firma del sujeto	fecha
Testigo	fecha
Testigo	fecha
Firma del Investigador	fecha